

University of Groningen

Mechanisms for the hepatic disposition of cationic drugs

Steen, Hermannus

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1992

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Steen, H. (1992). *Mechanisms for the hepatic disposition of cationic drugs: molecular aspects of membrane transport in the hepatocyte*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

In dit proefschrift staan de resultaten van het promotie onderzoek beschreven dat gedurende een periode van 4 jaar is uitgevoerd bij de vakgroep Farmacologie en Farmacotherapie van de afdeling Farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Dit onderzoek had tot doel meer inzicht te krijgen in de moleculaire aspecten van de opname- en (gal)uitscheidingsprocessen van organische kationen in de lever. Organische kationen zijn organisch-chemische verbindingen die een (netto) positieve lading hebben. Het merendeel van de huidige geneesmiddelen behoort tot deze groep van verbindingen. Het ophelderen van de mechanismen van opname en uitscheiding van die verbindingen door de lever kan bijdragen aan een beter begrip van de eliminatiesnelheid van geneesmiddelen uit het bloed alsmede de concentratieprofielen van geneesmiddelen in de lever in relatie tot lokale therapeutische en toxische effecten. Tevens kan kennis van de moleculaire interacties bij deze transportprocessen een basis bieden voor gerichte doserings-aanpassingen in de farmacotherapie.

De lever is in staat om behalve voedingsstoffen zoals suikers, aminozuren en vetzuren ook lichaamsvreemde stoffen, zoals organische kationen, uit het bloed te halen. Tot op heden zijn voor de lever twee systemen beschreven die betrokken zijn bij de opname van organische kationen. Dit geschiedt door middel van in de celmembraan gelegen transporteiwitten (carriers): het type 1 opnamesysteem voor relatief kleine kationen en het type 2 opnamesysteem voor grotere kationen waarbij de positieve lading is geïntegreerd in een ring structuur. Het in deze studie veel gebruikte model-kation TBuMA (tri-n-butylmethyammonium) leek een substraat voor beide opname systemen te zijn. Onderzoek gaf echter aan dat een derde systeem betrokken moest zijn bij de opname van organische kationen: een zogenaamd multispecifiek opname systeem. De term multispecifiek wordt ingegeven door het feit dat zowel het anion taurocholaat alsook de ongeladen hart-glycosiden door dit systeem worden getransporteerd. In het algemeen kan worden gesteld dat bij relatief lage concentraties tenminste één specifiek systeem is betrokken bij de opname van organische kationen (het type 1 of type 2 systeem), terwijl bij hogere concentraties een multispecifiek systeem mee doet in de opname.

De initiële opnamesnelheid van TBuMA in hepatocyten bleek onafhankelijk te zijn van de hoeveelheid ATP, de membraanpotentiala en de diverse ion-gradiënten over de plasmamembraan. Ook door resultaten van andere onderzoekers kon daardoor de hypothese worden ondersteund dat de carrier-gemedieerde opname van organische kationen passief is en slechts wordt gedreven door de chemische gradiënt van het substraat zelf. De lever is echter wel in staat de organische kationen te concentreren; er moet dus een "actief" opslag compartiment zijn. Het bleek in ons onderzoek dat mitochondriën in de levercellen met name verantwoordelijk zijn voor deze accumulatie en dat de membraanpotentiala van deze celorganellen de drijvende kracht voor opname is. Depolarisatie van de mitochondriële membraanpotentiala door ontkoppelaars van oxidatieve fosforylering (valinomycine of CCCP) remde de opname van organische kationen vrijwel geheel. Alhoewel de opname in mitochondriën een efficiënt proces is, wordt deze niet weerspiegeld in de initiële

opnamesnelheid in geïsoleerde cellen of in de geïsoleerd doorstroomde lever. De initiële opnamesnelheid in cellen kon naast structuur-verbante organische kationen worden beïnvloed door een aantal stoffen (alcoholen, DMSO, lipofiele metabole remmers) die mogelijkwerijs de configuratie van het carriereiwit of de bezetting daarvan dan wel de presentatie van het organisch kation aan de carrier beïnvloeden. Als laatste is de uitscheidingsstap naar de galcanaliculus (het galkanaaltje) bestudeerd. Omdat organische kationen sterk worden geconcentreerd van bloedplasma naar gal (in het geval van TBuMA ongeveer 500-maal) ligt het voor de hand dat een actief uitscheidingsproces aanwezig moet zijn in de membraan van de canaliculus. Uit dit onderzoek is gebleken dat bij de canaliculaire uitscheiding een fosforyleringsstap betrokken is. Namelijk, remming van het proteïne kinase C (PKC) systeem verminderde de uitscheiding van Tbuma naar de gal, terwijl een activatie van dit PKC systeem het transport naar de gal stimuleerde. Voor wat betreft de substraatspecificiteit voor dit carrier-gemediëerde excretiesysteem lijkt het er op dat de uitscheiding van TBuMA niet wordt geremd door de bivalente type II organische kationen maar wel door monovalente lipofiele aminen zoals het verapamil, doxorubicine en vincristine. Voor deze substraten is uitscheiding naar de gal beschreven via het zogenaamde P-glycoproteïne. P-glycoproteïne is een uitscheidings-carriereiwit dat tot hoge expressie wordt gebracht in met cytostatica behandelde kankercellen die daardoor relatief ongevoelig worden voor deze cytostatica. Het is dus mogelijk dat TBuMA substraat is voor dit op P-glycoproteïne lijkende systeem in plaats van te worden uitgescheiden door het carriersysteem voor bivalente organische kationen.

De resultaten geven aanleiding om bij vervolgonderzoek vooral aandacht te besteden aan dit canaliculaire excretiesysteem. De mogelijke affiniteit van TBuMA voor het P-glycoproteïne maakt deze en aanverwante stoffen mogelijk interessante kandidaten voor het sensibiliseren van "multidrug" resistente kankercellen.